Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkung einiger aromatischer Stoffe, vor allem Chininderivate, auf den überlebenden Uterus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alois Winter,
Medizinalpraktikant aus Grafing.

München, 1912.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545821_0194

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkung einiger aromatischer Stoffe, vor allem Chininderivate, auf den überlebenden Uterus.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alois Winter,
Medizinalpraktikant aus Grafing.

München, 1912.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät der Universität München.

Referent: Prof. Dr. H. v. Tappeiner.

Über die Wirkung einiger aromatischer Stoffe, vor allem Chininderivate, auf den überlebenden Uterus.

I. Historisches über die Pharmakologie des Uterus.

Auf den Uterus wirkende Stoffe, besonders pflanzlicher Natur, wurden schon seit den ältesten Zeiten angewendet zu therapeutischem Zwecke wie zur Hervorrufung von Abortus. Besonders unter den öffentlichen Freudenmädchen war die Abtreibungskunst stark verbreitet, wie schon Hippokrates hervorhebt (Περὶ σαρκῶν Cap. XIX).[1])

Eine wissenschaftliche Untersuchung der Uterina beginnt aber erst in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts mit Versuchen am lebenden Tier und knüpft sich an die Namen Franz Kilian, Brown-Séquard, F. A. Kehrer, Oser, Frommel u. a. A. Hieher gehören auch die Experimente von Boreischa,[2]) der die Tiere, Kaninchen und Hunde, in ein warmes Kochsalzbad brachte, unter Wasser die Bauchhöhle eröffnete und nach Zerstörung aller zum Uterus ziehenden Plexus und Nervenstämme die Wirkung der intravenösen Injektion von Ergotin beobachtete. Reimann[3]) hatte schon einige Jahre vorher (1869) am exstirpierten Uterus die Automatie seiner Bewegungen entdeckt. Später (1891) studierte der Italiener Acconci die Einwirkung thermischer und chemischer Reize auf den in feuchter Kammer eingelegten Uterus. Franz[4]) endlich sah, wie ein Stück aus einem eben exstirpierten menschlichen Uterus durch Kontraktion härter wurde und untersuchte die Veränderungen, welche die Bewegungen desselben durch elektrische, thermische und chemische Reize (Atropin, Ergotin, Nikotin) erlitten.

Einen wichtigen Fortschritt bedeuten die Experimente Kurdinowskis,[5]) der den Uterus stunden- und tagelang in Lockescher

[1]) Zitiert nach Lewin und Breuning, Die Fruchtabtreibung durch Gifte, 1899.
[2]) Über die Wirkung des Mutterkorns auf die Gefässe und die Gebärmutter, Moskau 1876.
[3]) Untersuchungen über die Uteruskontraktionen, Kiew 1869.
[4]) Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. 53.
[5]) Engelmanns Archiv für Physiologie, 1904, Supplement.

Flüssigkeit ($CaCl_2$ 0,02%, KClO 0,2%, $NaHCH_3$ 0,02%, NaCl 0,9%, Sacchar. uvic. 0,1%) überlebend erhielt und daran mannigfache Untersuchungen anschloss.

Kehrer endlich[1]) vereinfachte die komplizierte Technik Kurdinowskis, indem er das von Magnus[2]) zur Untersuchung von überlebendem Dünndarm, von E. Meyer[3]) zur Untersuchung von Gefässstreifen ausgearbeitete Verfahren für den Uterus anwandte. Es besteht im Prinzip darin, dass das exstirpierte Organ sofort in körperwarme, sauerstoffhaltige Ringerlösung (NaCl 0,9%, $NaHCO_3$ 0,03%, $CaCl_2$ 0,024%, KCl 0,042%) gebracht wird, wo es nach Fixierung und Verbindung mit einem Schreibhebel auf die berusste Trommel des Ludwigschen Kymographion seine Bewegungen aufschreibt.

Eine ganze Reihe von Stoffen wurde bereits so untersucht, deren Wirkung sich als teils bewegungsfördernd, teils hemmend kundgab, während andere anscheinend wirkungslos waren. Als die wichtigsten seien nur genannt: Secale cornutum[4])[7]) und neuere Präparate desselben,[7]) Styptol, Stypticin,[6]) Hydrastin,[4])[6]) Hydrastinin,[6]) Berberin und Bebeerin[6]) (ohne deutliche Wirkung), Nikotin,[5]) Ergotin,[5]) Strophantin,[5]) Pilokarpin,[5]) Physostigmin,[5]) Morphin,[5]) Atropin[5]) Chinin,[5]) Strychnin,[5]) Adrenalin,[4])[5])[9]) Pituitrin;[9]) ferner Harnstoff,[5]) Äther,[5]) Chloralhydrat,[4]) Alkohol,[4]) endlich Mittel, die als Volksabortiva gerichtlich-medizinisches Interesse haben[8]): Thuja occidentalis, Aloin und Aloe capensis (erregend), Taxus bacata, Juniperus Sabina, Ruta graveolens (lähmende Wirkung nach kurzer Erregung).

Für die folgenden Untersuchungen war die eigenartige uteruserregende Wirkung des Chinins[5]) der wesentliche Ausgangspunkt.

---

[1]) Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Archiv für Gynäkologie Bd. 81, H. 1, 1907.

[2]) Pflügers Archiv für Physiologie Bd. 102, 1904.

[3]) Zeitschrift für Biologie v. Voit Bd. 50, 1907.

[4]) E. M. Kurdinowski, Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolierten Gebärmutter. Engelmanns Arch. f. Physiol. 1904, Supplement.

[5]) E. Kehrer, Archiv für Gynäkologie Bd. 81, H. 1, 1907.

[6]) E. Kehrer, Die Wirkung der Hydrastis- und Cotarninpräparate auf Uterus und Blutdruck. Monatsschrift f. Geburtsh. und Gyn. Bd. 26, 1907.

[7]) E. Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 58, 1908.

[8]) Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Volksabortiva von Lucy Prochnow. Arch. internat. de Pharmakodynamie et de Thér. Bruxelles, Paris 1911. Vol. XXI, Fascic. III et IV.

[9]) Falta und Fleming, Über die Wirkung des Adrenalins und Pituitrins. M. M. W. 1911, Nr. 50.

Es sollte vor allem die Frage entschieden werden, welche Teile des komplizierten Chininmoleküls an der Wirkung beteiligt sind. Es standen uns hiezu Präparate von Prof. W. Königs zu Gebote, der sich ja besonders mit der Konstitution des Chinins befasst hat. Da es sich zeigte, dass eine grosse Reihe der hieher gehörenden Stoffe kontraktionsfördernd wirkte, so wurden auch einfachere organische Verbindungen der aromatischen Reihe zur Untersuchung herangezogen, worüber im folgenden berichtet wird.

II. Angewandte Methode.

Die Prüfung der einzelnen Pharmaka geschah nach der Kehrerschen Methode am überlebenden Uterus. Wo nichts Besonderes erwähnt ist, kamen Uteri nicht gravider Meerschweinchen von 300 g zur Untersuchung. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, die Bauchhöhle eröffnet und der Uterus unter sorgfältigster Vermeidung von Zerrungen, doch in möglichster Schnelle, um Abkühlung des sehr empfindlichen Organs zu vermeiden, lospräpariert. Vorher entleert man zweckmässig durch Druck auf die Harnblase den Urin, um dem eventuellen Anschneiden der Blase und Übertreten des Harns in die Bauchhöhle vorzubeugen. Die Scheide wird quer durchtrennt, die Uterushörner von den Ligamenten isoliert. Nach Durchschneidung der Eileiter lässt sich das ganze Organ aus der Bauchhöhle herausheben. Es wird sofort in eine Schale mit körperwarmer Ringerlösung gebracht. Hier wird unter Wasser der Uterus von allen Ligamentresten befreit, Cervix und Scheide durch medianen Längsschnitt in zwei gleiche Hälften geteilt und endlich mit Nadel und Seide am Scheidenteil je eine Fadenschlinge angelegt.

Die Untersuchung des Uterus geschieht in einem durch Thermoregulator konstant auf 39° C erwärmten Wasserbad. In ihm befindet sich auf einem Tischchen fixiert ein Glas mit Ringerlösung, dem von der Sauerstoffbombe beständig Sauerstoff, langsam perlend, durch ein bis auf den Boden des Gefässes reichendes Glasrohr zugeleitet wird. Am Boden befindet sich ausserdem noch ein Metallhaken zur Aufnahme der oben beschriebenen, an der Scheide angebrachten Fadenschlinge. Das andere Ende des Uterus ist mit einer Serre fine an einem Schreibhebel befestigt, der eine aus Pergamentpapier bestehende Spitze zum Schreiben auf einer langsam

rotierenden (1 cm pro Minute) Kymographen-Trommel trägt. Der Hebel ist durch kleine Gewichte so einzustellen, dass er nur minimal den Uterus belastet. Ausser der Bewegung des Uterus wird auf der Trommel die Zeit durch elektromagnetische Verbindung mit einer Normaluhr aufgeschrieben. Der Schreibhebel selbst ist so gestellt, dass die Uterusbewegungen in $1^1/_2$facher Vergrösserung aufgezeichnet werden. Die Belastung des Uterus variiert, je nach der Grösse des Organs, zwischen 50 und 300 mg und darf, einmal ausprobiert, während des ganzen Versuches nicht mehr geändert werden. Dem Untersuchungsgefäss werden nun die Substanzen[1]) in einfacher Weise durch eine graduierte Pipette zugeführt. Durch eine grössere Pipette wird die eventuelle Entfernung der Lösung und der Zusatz frischer Ringerlösung bewerkstelligt.

III. Eigentliche Versuche.

A. Chinin: $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Zahlreiche Beobachtungen (besonders aus Fiebergegenden) über Aborte nach Chininverabreichung legen dar, dass dem Chinin wehentreibende Eigenschaften zukommen. Sowohl Beobachtungen an Gebärenden [es seien aus der letzten Zeit nur die Arbeiten von Bäcker,[2]) Mäurer,[3]) Conitzer,[4]) R. Marek[5]) erwähnt] wie auch Tierexperimente [durch intravenöse und subkutane Injektion: Kurdinowski[6])] lassen aber diese Uteruswirkung des Chinins nicht mit Sicherheit erkennen.

Dagegen zeigt sich am überlebenden Uterus stets durch den Chininzusatz eine Regularisierung und Tonisierung, worauf schon Kehrer[7]) hingewiesen hat, mit der weiteren Bemerkung, dass bei grossen Dosen die Pendelbewegungen sofort in Unordnung geraten und der Uterus nach wenigen Minuten tot ist. Die Kehrerschen Angaben fanden wir in vollem Umfang bestätigt. Es seien derartige Versuche hier skizziert.

---

[1]) Meist Lösungen der salzsauren Salze.
[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 417.
[3]) Ebenda 1907, S. 173.
[4]) Archiv für Gynäkologie 1907, Bd. 82.
[5]) Casopis lé karno ceskyck 413, zitiert nach Zentralblatt für Gynäkologie, 1910, Nr. 35.
[6]) Arch. f. Gyn. Bd. 78, H. 3.
[7]) Ebenda Bd. 81, H. 1.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 11 mm. Es zeigen sich ganz unbedeutende Hebelbewegungen. Zugabe von Chinin 5 ccm einer Lösung 1 : 1000 auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Chinin-Konzentration im Gemenge 1 : 16000 = $\frac{1}{7120}$ mol.) erzeugt allmähliches Aufsteigen des Hebels auf 5 cm (in 2 Min. erreicht). Der Hebel bleibt fast unbeweglich 8 Min. auf dieser Höhe, dann erfolgt in 6 Min. langsamer Abstieg, nur zeitweilig von minimalen Schwankungen unterbrochen, bis auf 2 cm Abscissenabstand. Gesamtdauer der Hebelbewegung 16 Min.

2. Versuch. Abstand des Schreibhebels von der Abscisse zu Beginn 1 cm. Es zeigen sich kleine Schwankungen von $^1/_2$—2 mm Höhe, in Zeitabständen von 6—7 Min. kräftige Hebelausschläge von 7 mm Höhe, mit allmählichem Abfall zur Norm. Auf Zugabe von Chinin 4 ccm einer Lösung 1 : 1000 auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Chinin-Konzentration im Gemenge 1 : 20000 = $\frac{1}{8900}$ mol.) steigt der Hebel nach 1 Min. steil um 3 cm an, bleibt $1^1/_2$ Min. in dieser Höhe, worauf in Zeitabständen von 1 Min. immer stärker werdende, schliesslich 18 mm hohe Hebelbewegungen von entschieden regulärem Charakter einsetzen, bis nach 6 Min. der ursprüngliche Abstand des Hebels von der Abscisse wieder erreicht ist, während die grossen Ausschläge fortdauern.

3. Versuch. Der Hebel steht 6 mm unter der Abscisse. Es zeigen sich alle 3 Min. regelmässige, 3 cm hohe Hebelausschläge. Auf Zusatz von 1,0 ccm einer $\frac{1}{100}$ mol.-Lösung auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Chinin-Konzentration im Gemenge $\frac{1}{20000}$ mol.) schnellt der Hebel sofort in die Höhe (auf 6 cm über der Abscisse) und führt eine Anzahl sehr schöner gleichmässiger Bewegungen von 4 cm Höhe aus; nach einiger Zeit ist ein Abscissenabstand von 2 cm wieder erreicht, während die grossen Ausschläge fortdauern.

4. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 22 mm. Es zeigen sich keine Ausschläge. Zugabe von Chinin 0,3 ccm einer $\frac{1}{100}$ mol.-Lösung (somit Chinin-Konzentration im Gemenge $\frac{1}{30000}$ mol.) bewirkt einen Aufstieg des Hebels auf 30 mm; auf dieser Höhe bleibt der Hebel und zeichnet eine Anzahl rasch ablaufender Bewegungen von 6 mm Höhe.

5. Versuch. Abstand des Schreibhebels von der Abscisse 3 mm. Alle 2—3 Min. zeigen sich schöne, 5—7 mm hohe Hebelauschläge. Auf Zugabe von Chinin 0,5 ccm einer 0,1 %igen Lösung auf 80 ccm

Gefässinhalt (somit Chinin-Konzentration 1 : 160000 = $\frac{1}{71200}$ mol.) steiler Anstieg des Hebels auf $3^1/_2$ cm Abscissenabstand; innerhalb 7 Min. erfolgt unter zeitweilig erneuten Ausschlägen von 1 cm Höhe Rückkehr fast bis zur Norm.

6. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 mm. Es zeigen sich Hebelausschläge von $2^1/_2$—4 cm Höhe, in Zeitabständen von 2—3 Min. Auf Zugabe von Chinin 0,1 ccm einer $\frac{1}{1000}$ mol.-Lösung (somit Gesamtkonzentration $\frac{1}{800000}$ mol.) ändern sich die Ausschläge nicht, nur der Abstand des Hebels von der Abscisse vergrössert sich auf 2 cm und steigt auf eine zweite Chiningabe von 0,3 ccm derselben Lösung (also Gesamtkonzentration $\frac{1}{300000}$ mol.) auf 3 cm.

7. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 mm; alle 2—3 Min. mässige Ausschläge von 7 mm Höhe, auf welcher der Hebel ca. 1 Min. verbleibt, um dann rasch zum Ausgangspunkt zurückzukehren. Zugabe von Chinin 0,1 ccm einer 0,1 %igen Lösung (somit Chinin-Konzentration im Gemenge 1 : 800000 = $\frac{1}{356000}$ mol.) erzeugt unter gleichzeitiger regelmässiger Fortdauer der Ausschläge einen etwas höheren Abscissenabstand (8 mm). Weitere Zugabe von 0,25 ccm Chinin derselben Lösung (also Konzentration 1 : 320000 = $\frac{1}{142400}$ mol.) bringt eine weitere Erhöhung des Hebels um 32 mm mit kleinen, 3—7 mm hohen, unregelmässigen Ausschlägen. Der Hebel bleibt auf dieser Höhe.

Ergebnis: Die Kehrerschen Angaben über die Wirkung des Chinins auf die Uterusbewegungen werden durch unsere Versuche bestätigt. Es tritt eine Tonisierung und Regularisierung der Kontraktionen auf. Selbst Dosen von $\frac{1}{800000}$ mol. bewirken noch Tonussteigerung; eine Schädigung des Organs ist auch bei einer Konzentration von 1 : 16000 = $\frac{1}{7120}$ mol. noch nicht zu bemerken.

B. Pyridin, Chinolin, Akridin.

Da Chinin ein kompliziertes Derivat des Chinolins ist (substituiertes Dichinolin), so lag es nahe, auch die Wirkung des Chinolins auf den Uterus zu prüfen. Da es sich aber zeigte, dass Chinolin tonuserniedrigend wirkt, so wurden die anderen Kohlenstoff-Stickstoff-Ringe: Pyridin und Akridin ebenfalls zur Untersuchung herangezogen.

I. Pyridin: C_6H_5N.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 cm, es zeigen sich kleine, unregelmässige Ausschläge. Auf Zusatz von Pyridin 1,0 ccm einer $\frac{2}{100}$ mol.-Lösung (somit Konzentration im Gemenge $\frac{1}{4000}$ mol.) steigt der Hebel um $^1/_2$ cm.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 cm. Es zeigen sich kleine, gleichmässige Ausschläge von 2 mm Höhe. Zugabe von 0,5 ccm Pyridin einer 0,5%igen Lösung (also Konzentration $1:32\,000 = \frac{1}{5700}$ mol.): es steigt der Hebel 1 cm an und bleibt auf dieser Höhe. Die kleinen Hebelausschläge ändern sich nicht.

3. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse $1^1/_2$ cm; es zeigen sich nur unbedeutende Schwankungen; auf Zusatz von 0,5 cm einer 0,1%igen Lösung von Pyridin (Konzentration also $1:160\,000 = \frac{1}{28600}$ mol.) ändert sich das Bild nicht; ein weiterer Versuch mit der gleichen Menge ist ebenso erfolglos.

4. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 cm. Es zeigen sich unbedeutende Hebelausschläge. Auf Zugabe von 0,1 ccm Pyridin einer $\frac{2}{100}$ mol.-Lösung (also Pyridin-Konzentration $\frac{1}{40000}$ mol.) steigt der Hebel nicht in die Höhe, aber die Ausschläge werden grösser (7 mm). Auf einen zweiten Zusatz von 0,3 ccm Pyridin derselben Konzentration (Konzentration $\frac{1}{13300}$ mol.) steigt der Hebel $1^1/_2$ cm und zeigt auf der Höhe kleine Schwankungen von 1—2 mm. Dieser Zustand ändert sich auch auf Zugabe von 0,6 ccm und 1,2 ccm der gleichen Pyridinlösung nicht.

5. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 cm. Es zeigen sich kleine Hebelschwankungen. Auf Zugabe von 0,2 ccm einer $\frac{2}{1000}$ mol.-Lösung ändert sich nichts (Konzentration $\frac{1}{200000}$ mol.), auf weitere Zugabe von 0,5 ccm Pyridin derselben Lösung (also Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol.) steigt der Hebel 1 ccm in die Höhe. Hier bleibt er und zeigt dabei unbedeutende Schwankungen.

Ergebnis: Pyridin besitzt nur sehr schwache tonisierende Wirkung auf den Uterus. Die wirksame Konzentration beginnt bei etwa $\frac{1}{80000}$ mol., aber auch bei $\frac{1}{4000}$ mol. ist der tonisierende Effekt nicht gross.

II. Chinolin: C_9H_7N.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 1 cm. Es zeigen sich in Zeitabständen von 4 Min. 4 cm hohe Hebelausschläge,

der Hebel bleibt jedesmal ca. $1^1/_2$ Min. auf der Höhe. In den Zwischenzeiten erfolgen kleinere Ausschläge von $^1/_2$—1 cm Höhe. Auf Zusatz von 1,0 ccm Chinolin einer $\frac{1}{100}$ mol.-Lösung auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Chinolinkonzentration im Gemenge $\frac{1}{20000}$ mol.) setzt zunächst ein starker Hebelausschlag von 5 cm Höhe ein, der Hebel sinkt aber innerhalb 3 Min. langsam wieder zur Norm ab. Es folgen jetzt rasch nacheinander eine Anzahl Ausschläge von 4 cm bei gleich bleibendem Abscissenabstand des Hebels. Ein weiterer Zusatz von 2 ccm Chinolin derselben Konzentration (Konzentration $\frac{1}{10000}$ mol.) bewirkt ein Kleinerwerden der Ausschläge (17 mm). Erst nach weiteren 5 Min. werden diese allmählich wieder grösser und erreichen eine Höhe von $3^1/_2$ cm; es vergrössert sich aber auch das Zeitintervall ihres Auftretens.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 4 cm. Es zeigen sich keine Hebelausschläge. Auf Zusatz von 0,1 ccm Chinolin (also Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol.) sinkt der Hebel 7 mm. Eine weitere Zugabe von 0,3 ccm Chinolin (Konzentration $\frac{1}{26000}$ mol.) bewirkt nach 2 Min. ein abermaliges Sinken des Hebels um 1 cm.

3. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 13 mm. Es zeigen sich 4 cm hohe Ausschläge. Der Hebel steigt dabei steil an, bleibt 1 Min. in der Höhe und fällt allmählich wieder ab. Die Ausschläge wiederholen sich alle 3 Min. Auf Zugabe von 0,1 ccm Chinolin (Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol.) sinkt der Hebel 1 cm, die Ausschläge wiederholen sich alle Minuten und werden allmählich kleiner (1 cm). Eine abermalige Zugabe von 0,5 ccm Chinolin (Konzentration $\frac{1}{16000}$ mol.) bewirkt ein Absinken des Hebels um weitere 2 mm.

Ergebnis: Chinolin wirkt in Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol. tonus- und kontraktionserniedrigend. Höhere Konzentrationen ($\frac{1}{10000}$ mol.) wirken quantitativ nicht viel intensiver. Eine Schädigung des Organs ist nicht zu erkennen.

III. Akridin: $C_{13}H_9N$.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse $1^1/_2$ cm. Es zeigen sich alle 2 Min. Ausschläge von 12 mm Höhe. Auf Zusatz von 0,5 ccm Akridin einer 0,15%igen Lösung auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Akridinkonzentration im Gemenge 1 : 106 000 $\frac{1}{240000}$ mol.) entsteht ein Hebelausschlag von 2 cm Höhe. Hier bleibt der Hebel $1^1/_2$ Min. und sinkt dann allmählich bis auf 22 mm Ab-

scissenabstand ab. Nunmehr erfolgt eine Anzahl kleiner Ausschläge von 3 mm Höhe. Nachdem im Verlaufe des Versuches sich der Hebel infolge Wasserwechsels auf 6 mm Abscissenabstand eingestellt hat, erfolgt eine weitere Zugabe von 0,05 ccm Akridin derselben Lösung (Konzentration $\frac{1}{1000000} = \frac{1}{240000}$ mol.). Es entsteht ein neuer Ausschlag von 11 mm, dem sich in einem Abscissenabstand von 8 mm weitere Hebelschwankungen von 7 mm Höhe zugesellen.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 mm. Es zeigen sich kleine, 3—4 mm hohe Schwankungen. Nach Zusatz von 0,9 ccm Akridin $\frac{1}{100}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (Konzentration also $\frac{1}{22000}$ mol.) erfolgt ein 14 mm hoher Hebelausschlag, der rasch wieder zur Norm abfällt. Nach 2 Min. zeigt sich ein weiterer Ausschlag von 2 cm Höhe, der ebenfalls wieder zur Norm zurückkehrt.

3. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 mm. In Zeitabständen von 4 Min. erfolgen 17 mm hohe Ausschläge. Auf Zusatz von 0,1 ccm Akridin $\frac{1}{100}$ mol.-Lösung auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol) zeigt sich ein Ausschlag von 14 mm Höhe, der sich in der Folge nur wenig erniedrigt (um 3 mm). Nach 3 Min. entsteht ein neuer Ausschlag von $1^1/_2$ cm Höhe, dem nach weiteren 4 Min. ein gleich grosser folgt. Der Abscissenabstand des Hebels ändert sich nicht (11 mm). Es zeigen sich nun kleine unregelmässige Schwankungen, in deren Verlaufe der Hebel auf 7 mm Abscissenabstand sinkt. Nun folgt eine kurze Ruhepause von 7 Min., dann wiederholt sich das Bild: ein grösserer Ausschlag, den mehrere kleine Hebelschwankungen ablösen. Eine zweite Zugabe von 0,3 ccm Akridin derselben Lösung (mithin Konzentration $\frac{1}{27000}$ mol.) bewirkt einen starken Hebelausschlag von $2^1/_2$ cm, nach 2 Min. eine weitere Erhöhung um 1 cm. Der Hebel bleibt jetzt auf dieser Höhe ($4^1/_2$ cm Abscissenabstand) und zeigt kleine rasch aufeinander folgende Schwankungen.

Ergebnis: Akridin wirkt in Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol. in geringem Grade tonussteigernd auf den Uterus. Höhere Konzentrationen (z. B. $\frac{1}{22000}$ mol) steigern den Effekt nicht wesentlich.

Überblickt man die Wirkung dieser drei Körper (Pyridin, Chinolin, Akridin) nochmals, so fällt auf, das Pyridin und Akridin schwache Tonussteigerung, Chinolin Tonusherabsetzung hervorrufen. Die Tonussteigerung tritt bei Akridin stärker und stets prompter

ein als bei Pyridin. Da Akridin gegenüber Pyridin eine viel schwächere Base ist und eine Lösung von salzsaurem Akridin selbst bei einfacher Verdünnung dissoziiert, war der Gedanke naheliegend, ob nicht die Säure als solche die Tonussteigerung verursacht haben könnte. Kontrollversuche über die Wirkung von Säuren ergaben indes, dass den Säuren in den hier in Betracht kommenden Konzentrationen keine derartige Wirkung zukommt auf den Uterus.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 12 mm. Es zeigen sich unregelmässige $1^1/_2$—$2^1/_2$ cm hohe Ausschläge. Auf Zusatz von 0,1 cm Säure $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (mithin Säurekonzentration im Gemenge $\frac{1}{8000}$ mol.) tritt keine Änderung auf. Eine weitere Zugabe von 0,3 ccm Säure $\frac{1}{100}$ mol. (Säurekonzentration also $\frac{1}{2600}$ mol.) ist ebenso wirkungslos. Ein späterer Versuch mit 0,3 ccm derselben Säurekonzentration ($\frac{1}{2600}$ mol.) hat wiederum keine Wirkung. Die Ausschläge bleiben unregelmässig. Der Abscissenabstand des Hebels bleibt gleich gross.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 1 mm. Es zeigen sich ziemlich regelmässige 2 cm hohe Ausschläge in Zeitabständen von ca. 10 Min. Auf Zugabe von 0,3 ccm Säure $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (mithin Säurekonzentration $\frac{1}{2600}$ mol.) bleiben Hebelausschläge und Abstand des Hebels von der Abscisse gleich.

3. Versuch. Der Hebel steht knapp an der Abscisse. Es zeigen sich Hebelausschläge von wechselnder Grösse (3—20 mm). Auf Zusatz von 0,8 ccm Säure $\frac{1}{100}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Säurekonzentration im Gemenge $\frac{1}{2500}$ mol.) tritt weder Änderung der Ausschläge noch Ansteigen des Hebels auf.

Auch Kehrer[1]) hat Versuche mit Säure angestellt und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass kleine Säuremengen auf den Uterus unwirksam sind, weshalb auch bei der Untersuchung über die Wirkung der Mutterkornpräparate auf den überlebenden Uterus eine eventuelle Acidität der verschiedenen Präparate nicht berücksichtigt zu werden braucht.

C. Aromatische Amidoverbindungen.

Den vorhergehenden, ihren Stickstoff im Ring enthaltenden Verbindungen Pyridin, Chinolin, Akridin soll die Betrachtung einiger

[1]) Archiv f. experim. Pathologie Bd. 58, 1908: E. Kehrer. Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate.

aromatischer Körper folgen, welche den Stickstoff ausserhalb des Ringes tragen: sogen. Amidoverbindungen.

I. Anilin: $C_6H_5NH_2$.

Versuch. Abstand des Schreibhebels von der Abscisse 15 mm. Es zeigen sich unregelmässige, etwa 1 cm hohe Ausschläge. Auf Zugabe von 0,1 ccm Anilin $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Anilin-Konzentration im Gemenge $\frac{1}{80000}$ mol.) tritt keine Änderung ein. Auf Zusatz von 1,0 ccm Anilin derselben Lösung (Konzentration also $\frac{1}{8000}$ mol.) treten mehrere kurzdauernde, 4 mm hohe Hebelschwankungen auf. Der Abscissenabstand des Hebels ändert sich nicht.

Ergebnis: Anilin hat selbst in Konzentration von $\frac{1}{8000}$ mol. gar keinen Einfluss auf den Uterus ausgeübt.

II. Amidophenol: $C_6H_4(NH_2)_2OH$.

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 cm. Es zeigen sich zahlreiche 5 mm hohe Hebelschwankungen. Auf Zusaz von 0,1 ccm Amidophenol $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (mithin Konzentration im Gemenge $\frac{1}{80000}$ mol.) zeigen sich zunächst allmählich grösser werdende Hebelausschläge (12 mm), dann erhebt sich der Hebel bis auf 5 cm Abscissenabstand und führt auf dieser Höhe eine Anzahl kleiner Ausschläge aus, die sich allmählich bis zu 12 mm vergrössern. Auf weiteren Zusatz von 0,3 ccm Amidophenol derselben Lösung (Konzentration $\frac{1}{266000}$ mol.) bleibt zwar der Abscissenabstand des Hebels der gleiche wie vorher (5 cm), aber die Hebelausschläge werden allmählich wieder kleiner (8 mm), um schliesslich auf Zugabe von 1,0 ccm Amidophenol (Konzentration im Gemenge $\frac{1}{80000}$ mol.) sich noch weiter zu verringern (5 mm).

Ergebnis: Amidophenol steigert im Gegensatz zu Anilin in Konzentrationen von $\frac{1}{80000}$ mol. den Uterustonus, wobei das kontrahierte Organ, an Stelle der grossen gleichmässigen Kontraktionen vor dem Zusatz, zahlreiche kleine Bewegungen ausführt. Erst nach ca. 7 Min. kommt es zu einer Regularisierung der Kontraktionen. Zusätze von $\frac{1}{25000}$ mol. schädigen das Organ, welches nur mehr häufig aufeinander folgende und immer kleiner werdende Kontraktionen ausübt.

D. Stickstoffreie aromatische Körper.

Phenol: C_6H_5OH.

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 13 mm. Es zeigen sich unregelmässige, 4 cm hohe Ausschläge. Auf Zusatz von 0,1 ccm Phenol $\frac{1}{100}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration im Gemenge $\frac{1}{20000}$ mol.) werden die Hebelausschläge etwas kleiner (3 cm). Auf weiteren Zusatz von von 0,5 ccm Phenol derselben Lösung (Konzentration $\frac{1}{40000}$ mol.) werden die Hebelausschläge nicht geändert. Zugabe von 1,0 ccm Phenol (Konzentration $\frac{1}{20000}$ mol.) bewirkt dagegen ein Sinken des Hebels um 1 cm, die grossen Ausschläge hören auf, es zeigen sich nur noch geringe Hebelschwankungen. Auf Zusatz von 3,0 ccm Phenol derselben Lösung (Konzentration also $\frac{1}{7000}$ mol.) hören auch diese Schwankungen auf. Der Hebel steht jetzt bei vollkommener Ruhe 3 mm über der Abscisse. Die Zugabe einer tonussteigernden Substanz (Phenylchinolin) ruft wieder Steigen des Hebels und neue Ausschläge desselben hervor.

Ergebnis: Phenol hat in Konzentration $\frac{1}{20000}$ mol. keine wesentliche Wirkung, auch nicht in Konzentration $\frac{1}{40000}$ mol. Dagegen schwächt die Konzentration $\frac{1}{20000}$ mol. Tonus und Kontraktionen ab. Völliges Aufhören der Uterusbewegungen erfolgt in Konzentration von $\frac{1}{7000}$ mol. Durch tonussteigernde Substanzen ist der Uterus jedoch noch ansprechbar.

Kreosol $C_6H_3OH\,O(CH_3)(CH_3)$.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 cm; es zeigen sich geringe Hebelschwankungen. Auf Zusatz von 0,5 ccm Kreosol einer 0,1%igen Lösung auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Kreosol-Konzentration im Gemenge 1 : 160000 = $\frac{1}{22100}$ mol.) tritt keine Änderung ein. Ein weiterer Zusatz von Kreosol 1,5 ccm derselben Lösung (Gesamtkonzentration somit 1 : 53000 = $\frac{1}{7400}$ mol.) bewirkt ein sofortiges Aufhören der Ausschläge, der Hebel sinkt um 29 mm, so dass er schliesslich nur 1 mm über der Abscisse steht. Nach einiger Zeit steigt der Hebel wieder 4 mm und führt ganz kleine Schwankungen aus. Es folgt nochmals ein Zusatz von 1,0 ccm Kreosol (Konzentration 1 : 80000 = $\frac{1}{11500}$ mol.), infolgedessen der Hebel abermals sinkt bis 5 cm unter die Abscisse.

Dieser Tiefstand dauert aber nur einige Minuten, der Hebel steigt dann wieder auf die frühere Höhe an (4 mm über der Abscisse).

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 5 cm. Es zeigen sich unregelmässige Ausschläge von 1 cm Höhe. Auf Zusatz von 1,5 ccm Kreosol 0,1 % auf 80 ccm Gefässinhalt (Konzentration also 1 : 53000 = $\frac{1}{7400}$ mol.) sinkt der Hebel sofort 2 cm, erreicht aber bald wieder die frühere Höhe unter Ausschlägen von 7 mm. Nach einigen Minuten fällt der Hebel zum zweitenmal ab um $2^1/_2$ cm und führt auf dem nunmehrigen Abscissenabstand von $2^1/_2$ cm schöne regelmässige, 3 cm hohe Bewegungen aus.

Kreosot = $C_6H_4(CH_3)OH$ = ein Gemisch von o-, m- und p-Kreosol.

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 15 mm. Es zeigen sich regelmässige, 1 cm hohe Hebelausschläge. Auf Zusatz von 2,0 ccm Kreosot einer Lösung 0,1 % auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Kreosot-Konzentration 1 : 40000 = $\frac{1}{4350}$ mol.) fällt der Hebel ganz allmählich um 4 mm, die Ausschläge werden immer kleiner und verschwinden schliesslich fast ganz. Auf zweimaligen Wechsel der Ringerlösung steigt der Hebel wieder bis auf 22 mm Abscissenabstand an. Ein weiterer Zusatz von 2 ccm derselben Lösung (Konzentration 1 : 40000 = $\frac{1}{4350}$ mol.) ruft das gleiche Bild hervor.

Ergebnis: Kreosol und Kreosot setzen, in Analogie mit Phenol, den Tonus sowie die Kontraktionsfähigkeit des Uterus herab. Kreosol tut dies in Konzentration von $\frac{1}{12000}$ mol. Eigenartig ist es, dass diese Wirkung verhältnismässig rasch abklingt: der Tonus steigt nach 5—10 Min. wieder zur Norm an und die anfänglichen Kontraktionen treten wieder in Erscheinung.

Ob hiebei die Flüchtigkeit des Körpers in Betracht kommt — unbeachtet durch die auf 39° C eingestellte Temperatur und die Sauerstoff-Durchlüftung —, muss dahingestellt bleiben.

Diese tonusherabsetzende Wirkung des Kreosots war für uns in der Richtung überraschend, als wir das Gegenteil zu erwarten Grund hatten. Kasai[1]) beobachtete nämlich bei Injektion von

[1]) K. Kasai, Über die Wirkung des Kreosots auf den Darm. Archives internationales de Pharmakodynamie et de Thérapie. Vol. XVIII. 1908.

Kreosotlösungen intravenös an Kaninchen starke Uteruskontraktionen, die er als direkte Muskelwirkung ansprach. Nach den am isolierten Organ gewonnenen Ergebnissen erscheint die Kasaische Annahme als nicht mehr haltbar.

E. Chinolinderivate.

Es folgen nun Versuche mit Abkömmlingen des Chinolins, die als Bausteine des Chininmoleküls von Bedeutung sind.

I. Phenylchinoline: $C_{15}H_{11}N$.

α-Phenylchinolin.

1. Versuch. Abstand des Schreibhebels von der Abscisse 18 mm. Es zeigen sich mehrere Ausschläge von 1 cm Höhe. Auf Zugabe von 0,1 ccm α-Phenylchinolin $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Gesamtkonzentration $\frac{1}{8000}$ mol.) folgt sofortiges Ansteigen des Hebels auf 48 mm Abscissenabstand. Der Hebel bleibt auf dieser Höhe und führt nur geringe Schwankungen aus.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 4 mm. Es zeigen sich keine Ausschläge. Auf Zusatz von 0,3 ccm α-Phenylchinolin $\frac{1}{100}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration $\frac{1}{6600}$ mol.) steigt der Hebel allmählich 16 mm, verweilt auf dieser Höhe 1 Min. und fällt ebenso allmählich wieder zur Norm ab.

3. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 mm. Es zeigen sich unregelmässige 2—20 mm hohe Ausschläge. Auf Zusatz von 0,15 ccm α-Phenylchinolin $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration im Gemenge $\frac{1}{5300}$ mol.) steigt der Hebel 1 cm in die Höhe. Die Ausschläge bleiben unregelmässig. Auf weitere Zugabe von 0,15 ccm α-Phenylchinolin derselben Lösung steigt der Hebel abermals um 12 mm an, so dass schliesslich ein Absciszenabstand von 25 mm erreicht ist. Die Hebelausschläge bleiben unregelmässig.

4. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 15 mm. Es zeigen sich keine Ausschläge. Zugabe von 0,1 ccm α-Phenylchinolin $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Gesamtkonzentration $\frac{1}{8000}$ mol.) ist wirkungslos. Auf weitere Zugabe von 0,3 ccm α-Phenylchinolin (Konzentration $\frac{1}{2700}$ mol.) steigt der Hebel um 12 mm und führt auf dieser Höhe regelmässige 6 mm hohe Ausschläge aus.

β-Phenylchinolin.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 18 mm. Es zeigen sich keine Ausschläge. Auf Zusatz von 0,5 ccm β-Phenylchinolin 0,15% auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration 1 : 10000 = $\frac{1}{10000}$ mol.) steigt der Hebel 3 cm in die Höhe, bleibt hier und sinkt erst allmählich 1 cm wieder ab. Hiebei zeigen sich kleine Schwankungen (1—2 mm). Ein zweiter Zusatz von 0,25 ccm β-Phenylchinolin (Konzentration 1 : 20000 = $\frac{1}{20000}$ mol.) bewirkt bei einem Abscissenabstand von $1^1/_2$ cm ein Steigen des Hebels um 2 cm. Unter unregelmässigen Schwankungen erfolgt wieder Abfall des Hebels zur Norm.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse $^1/_2$ cm. Auf Zusatz von 0,5 ccm β-Phenylchinolin (0,15%) auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Gesamtkonzentration 1 : 10000 = $\frac{1}{10000}$ mol.) steigt der Hebel sofort 2,7 cm in die Höhe und zeigt dabei Schwankungen, die sich allmählich auf 7 mm vergrössern.

3. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 5 mm. Auf Zugabe von 0,1 ccm β-Phenylchinolin (0,15%) (somit Konzentration 1 : 13300 = $\frac{1}{13300}$ mol.) zeigt sich keine Änderung. Ein weiterer Zusatz von 0,25 ccm auf 200 ccm Gefässinhalt (Konzentration also 1 : 5340 = $\frac{1}{5340}$ mol.) steigt unter wellenförmigen kleinen Ausschlägen der Hebel 27 mm in die Höhe und fällt wieder sehr langsam um 7 mm. Die Ausschläge des Hebels haben sich etwas vergrössert.

γ-Phenylchinolin.

Versuch. Der Hebel steht 13 mm unter der Abscisse und zeigt kleine Ausschläge von 15—20 mm Höhe. Auf Zusatz von 0,2 ccm γ-Phenylchinolin 0,1% auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Gesamtkonzentration 1 : 40000 = $\frac{1}{40000}$ mol.) steigt der Hebel 1 cm in die Höhe, bleibt hier stehen, wobei er unerhebliche Schwankungen ausführt; auf weitere Zugabe von 0,4 ccm γ-Phenylchinolin derselben Lösung (Konzentration 1 : 20000 = $\frac{1}{20000}$ mol.) steigt der Hebel noch weiter in die Höhe.

Ergebnis: α-, β- und γ-Phenylchinolin wirken in gleicher Weise auf den Uterus ein und zwar können schon Konzentrationen von $\frac{1}{80000}$ mol. eine ziemlich bedeutende Tonussteigerung hervorrufen; bei einzelnen Präparaten sind

allerdings etwas grössere Konzentrationen hiezu nötig. Eine Regularisierung tritt nur in beschränktem Masse ein, aber nicht mit der Sicherheit, wie sie das anfangs beschriebene Chinin aufweist.

II. Chinaldin = α-Methylchinolin: $C_{10}H_9N$.

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 cm. Es zeigen sich kleine Hebelschwankungen. Zusatz von 0,3 ccm Chinaldin $\frac{1}{100}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (mithin Konzentration $\frac{1}{66000}$ mol.) hat keinen nennenswerten Erfolg. Zugabe von 1,0 ccm Chinaldin (Konzentration also $\frac{1}{20000}$ mol.) bewirkt eine geringe Steigerung des Abscissenabstandes von 4 mm; der Hebel bleibt auf dieser Höhe und zeigt kleine, etwa 1 mm hohe Schwankungen, von etwas höheren Ausschlägen unterbrochen. Abstand des Hebels von der Abscisse schliesslich 22 mm.

Ergebnis: Die Wirkung des Chinaldins auf den Uterus ist unbedeutend. Konzentrationen von $\frac{1}{20000}$ mol. zeigen nur minimale Tonussteigerung.

III. Methoxyphenylchinaldin: $C_{16}H_{15}ON$.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 2 mm. Es zeigen sich gleichmässige, $6^1/_2$ cm hohe Hebelausschläge; der Hebel steigt dabei steil in die Höhe, verbleibt dort $1^1/_2$ Min. und sinkt langsam wieder zur Norm ab. Auf Zugabe von 0,6 ccm Methoxyphenylchinaldin $\frac{1}{1000}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration $\frac{1}{33000}$ mol.) ändert sich der Abscissenabstand des Hebels nicht, die Ausschläge bleiben gleich gross.

2. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse $2^1/_2$ cm. Es zeigen sich verschieden hohe, unregelmässige Hebelausschläge. Auf Zugabe von Methoxyphenylchinaldin 0,3 ccm $\frac{1}{1000}$ mol. Lösung (Konzentration also bei 80 ccm Gefässinhalt $\frac{1}{270000}$ mol.) folgen regelmässige Hebelausschläge von 28 mm Höhe bei gleichbleibendem Abscissenabstand.

Ergebnis: Methoxyphenylchinaldin wirkt auf den Uterus in Konzentrationen von etwa $\frac{1}{300000}$ mol. regularisierend ein. Der Tonus ändert sich aber bei diesen Konzentrationen nicht.

F. Reduktionsprodukte des Chinins:

Desoxyconchinin, Desoxychinin.

Die durch Reduktion von Chinin und seines Isomeren Chinidin (= Conchinin) entstehenden Desoxybasen Desoxychinin bezw. Desoxyconchinin sind nach Prof. v. Tappeiners[1]) Untersuchungen für Kalt- und Warmblüter etwa zehnmal so giftig als die zugehörigen Muttersubstanzen.

I. Desoxyconchinin: $C_{20}H_{24}N_2O$.

1. Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 14 mm. Es zeigen sich nur unbedeutende Schwankungen. Auf Zugabe von 0,4 ccm Desoxyconchinin $\frac{1}{1000}$ mol. auf 200 ccm Gefässinhalt (Konzentration also $\frac{1}{500000}$ mol.) steigt der Hebel langsam 6 mm in die Höhe. Die Hebelausschläge sind anfangs sehr klein, werden aber allmählich grösser (5 mm) und regelmässiger. Eine weitere Zugabe von 0,8 ccm Desoxyconchinin derselben Lösung (Konzentration $\frac{1}{250000}$ mol.) bewirkt ein nochmaliges Ansteigen des Hebels von 13 mm; der Hebel bleibt jetzt auf der Höhe, seine Ausschläge werden immer geringer und hören auf Zusatz von 1,6 ccm Desoxyconchinin (Konzentration $\frac{1}{125000}$ mol.) ganz auf. Auch 3,2 ccm Desoxyconchinin (Konzentration $\frac{1}{62500}$ mol.) bewirkt keine Änderung mehr. Der Uterus ist nicht mehr erregbar (auch nicht durch hohe Dosen von Secacornin).

2. Versuch. Der Hebel steht 7 mm unter der Abscisse und zeigt 5 cm hohe Ausschläge. Diese wiederholen sich alle 4 Min., wobei der Hebel steil ansteigt, 1/2 Min. auf der Höhe bleibt und langsam wieder abfällt. Auf Zusatz von 0,1 ccm einer $\frac{1}{1000}$ mol.-Lösung von Desoxyconchinin auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration $\frac{1}{2000000}$ mol.) zeigt sich zunächst ein 3 cm hoher Hebelausschlag. Auf eine weitere Zugabe von 0,3 ccm Desoxyconchinin derselben Lösung (Konzentration also $\frac{1}{666000}$ mol.) geht der Hebel steil auf eine Höhe von 7 1/2 cm, bleibt aber hier nur kurze Zeit (1/2 Min.) und fällt langsam wieder ab auf 2 mm über der Abscisse. Es folgen nun mehrere 6 cm hohe Hebelausschläge, die den Hebel

---

[1]) Siehe Justus Liebigs Annalen der Chemie Bd. 347, S. 191. Wilh. Königs, Über das Merochinen und über die Konstitution der Chinaalkaloide. Siehe auch Königs und Höppner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 31, 2355.

jedesmal 1 Min. auf der Höhe halten. Auf Zusatz von 1,0 ccm Desoxyconchinin derselben Lösung (Konzentration $\frac{1}{200000}$ mol.) erfolgt keine weitere Änderung; die Hebelausschläge dauern an.

II. Desoxychinin: $C_{20}H_{24}N_2O$.

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 3 mm. Es zeigen sich Ausschläge von 7 mm Höhe. Zusatz von 0,1 ccm einer 0,1%igen Lösung von Desoxychinin auf 200 ccm Gefässinhalt (somit Gesamtkonzentration 1 : 2000000 = $\frac{1}{688000}$ mol.) bewirkt nach 2 Min. ein steiles Ansteigen des Hebels von 6 cm. Der Hebel bleibt auf dieser Höhe längere Zeit und zeigt Schwankungen von 5 mm. Wasserwechsel hat langsamen Abstieg des Hebels bis auf 1 cm Abscissenabstand zur Folge. Auf Zugabe von 0,02 ccm derselben Lösung (somit Konzentration im Gemenge 1 : 10000000 = $\frac{1}{3440000}$ mol.) geht der Hebel 1 cm in die Höhe und zeigt dabei geringe Schwankungen; nach 2 Min. steigt der Hebel abermals 13 mm an, sinkt aber schnell wieder auf 2 cm Abscissenabstand. Es erfolgt nun ein dritter Hebelausschlag von 18 mm; schliesslich stellt sich der Hebel auf $2^1/_2$ cm Abscissenabstand ein und führt auf dieser Höhe verschiedene ungleich hohe (2—25 mm), in Abständen von $1^1/_2$ Min. auftretende Ausschläge aus.

Ergebnis: Beide Oxydationsprodukte des Chinins (Desoxychinin und Desoxyconchinin) steigern schon in sehr grossen Verdünnungen (Konzentration $\frac{1}{600000}$ mol.) ähnlich wie Chinin den Tonus und führen eine Regularisierung herbei, so dass sie sich also dem Chinin betreffs ihrer Uteruswirkung anschliessen.

Über den Angriffspunkt des Chinins und seiner den Uterus ähnlich beeinflussenden Derivate Näheres auszusagen fällt schwer. Betreffs der Uterusbewegungen fehlen uns eben noch manche physiologische Grundlagen; wir wissen, dass der Uterus ein automatisch tätiges Organ ist, ebenso, dass die Bewegungen desselben von zahlreichen von aussen kommenden Nerven abhängig sind. Die Bedeutung sowohl der sakral-autonomen wie der sympathischen Fasern ist uns noch unklar. Aus dem Verhalten des Uterus gewissen Giften gegenüber wäre zu schliessen, dass der autonome Nerv (Nervus pelvicus) bewegungsfördernde Fasern führt. Denn das autonom-fördernde Pilocarpin erregt die Uteruskontraktionen,

das diese Fasern lähmende Atropin lähmt die Bewegungen, wenigstens in grossen Dosen.[1]) Der Angriffspunkt des Chinins scheint nun an einer anderen Stelle zu liegen als der des Atropins; denn ist durch eine hohe Dosis Atropin der Tonus weitgehend erniedrigt und sind die Kontraktionen erloschen, so ist durch Zugabe von α-Phenylchinolin wiederum Kontraktion wie auch Tonussteigerung, wenn auch in geringerem Umfange, herbeizuführen, wie aus folgendem Protokoll zu ersehen ist:

Versuch. Abstand des Hebels von der Abscisse 18 mm. Vorausgegangen ist ein 4 cm hoher Hebelausschlag, dem mehrere kleine von 2—10 mm Höhe folgten. Zugabe von 1,0 ccm Atropin $\frac{1}{100}$ mol. auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Atropin-Konzentration im Gemenge $\frac{1}{8000}$ mol.) bewirkt ein sofortiges Ansteigen des Hebels um 42 mm. Auf dieser Höhe bleibt der Hebel und zeigt ganz geringe Schwankungen, die sich allmählich auf 5 mm vergrössern und unregelmässig sind. Ein weiterer Zusatz von Atropin 2,0 ccm derselben Lösung (somit Konzentration $\frac{1}{4000}$ mol.) bewirkt allmähliches Absinken des Hebels auf $1^1/_2$ cm Abscissenabstand; es zeigen sich keine Ausschläge mehr. Zusatz von 0,1 ccm $\frac{1}{100}$ mol. α-Phenylchinolin auf 80 ccm Gefässinhalt (somit Konzentration $\frac{1}{80000}$ mol.) 7 Min. nach dem Sinken des Hebels ist wirkungslos. Auf weitere Zugabe von 0,3 ccm $\frac{1}{100}$ mol. α-Phenylchinolin (Konzentration $\frac{1}{27000}$ mol.) steigt der Hebel nach 1 Min. 12 mm hoch und zeigt auf dieser Höhe regelmässige 6 mm hohe Ausschläge, die allmählich etwas kleiner werden (4 mm).

Daraus aber zu schliessen, dass der Angriffspunkt dieser Substanzen an den autonomen Nervenapparaten oder der Muskelsubstanz selbst liegt, ist insofern unberechtigt, als auch der sympathische Nerv fördernde Fasern zu führen scheint; wenigstens lösen beim Kaninchen Reizungen des N. hypogastricus sofort intensive Erregungen aus. Es könnte sich also bei diesen Substanzen auch um eine Erregung der sympathischen Fasern bezw. ihrer Endigungen handeln. So ist durch einen derartigen Atropinversuch eine Entscheidung über den Angriffspunkt dieser Substanzen nicht zu erbringen.

---

[1]) Kehrer, Archiv für Gynäkologie Bd. 81, 1907: Kleine Dosen wirken Uterus erregend, grosse Dosen lähmend.

Die Ergebnisse aus den gesamten Versuchen lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Die **Hydroxylderivate des Benzols (Phenol, Kreosol, Kreosot)** bewirken selbst in starken Verdünnungen Tonusherabsetzung und Einschränkung der automatischen Kontraktionen.
2. Von den **Amidoverbindungen** bleibt **Anilin** selbst in hohen Konzentrationen ohne Wirkung.

   Amidophenol steigert den Tonus bereits in niederen Konzentrationen, wirkt regularisierend, führt aber in höheren Konzentrationen bald zu Schädigung des Organs.
3. Die **aromatischen Stickstoff-Kohlenstoff-Ringe Pyridin, Chinolin, Akridin** wirken nicht einheitlich. Während **Pyridin** und besonders **Akridin** deutlich den Tonus steigern, setzt **Chinolin** den Tonus herab.
4. Von den **Chinolinderivaten** wirken die **Phenylchinoline** stark tonussteigernd und führen zu Regularisierung in beschränktem Masse.

   Das α-**Metylchinolin (Chinaldin)** bewirkt nur geringe Tonussteigerung.
5. Ähnlich den Phenylchinolinen verhält sich das **Chinin**, nur dass die Regularisierung durch dasselbe noch intensiver in Erscheinung tritt.
6. Durch vorhergehende Lähmung der Uterusbewegungen mittels grosser Dosen von Atropin lässt sich die Wirkung des Phenylchinolins nicht verhindern.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, den Herren Prof. Dr. v. Tappeiner und Prof. Dr. Jodlbauer für Überlassung des Materials wie für vielfältigen Rat und Beistand ehrfurchtsvollsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Aloys Winter, geb. am 23. August 1883 als Sohn des Uhrmachermeisters Max Winter in Grafing (Oberbayern), besuchte nach Absolvierung des Gymnasiums in Freising 1903 zwei Jahre die tierärztliche Hochschule in München, studierte dann Medizin an der Universität München, wo er auch im Jahre 1908 die ärztliche Vorprüfung, im Wintersemester 1910/11 die ärztliche Prüfung ablegte. Sein praktisches Jahr verbrachte er ebenfalls in München, zuerst an der medizinischen Poliklinik (Prof. Dr. May), dann an der III. Abteilung des Krankenhauses l. d. I. (Prof. Dr. Posselt); zuletzt war er an der chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. Klaussner) tätig.